Aus der Medizinischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. J. Henning

Untersuchungen zur

AMYLASEAUSSCHEIDUNG mit den URIN

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

1964

Vorgelegt von

L e o n i e M u s c h t a k i

aus Memmingen

Dekan: Prof. Dr. W.D. Keidel

Referent: Prof. Ir. N. Henning

~~Co-Referent: Priv.Doz.Dr.K.Heinkel~~

Tag der mündlicher Prüfung: 6.10.1964

DIE MEDIZINISCHE WELT

Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard

Schriftleitung: Doz. Dr. E. Volhard · Doz. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel

F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck 1. Februar 1964 · Nr. 5

Untersuchungen zur Amylaseausscheidung mit dem Urin

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg in Erlangen (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

K. Heinkel und Leonie Muschtaki*

* D 29

Für Literaturangaben:

Med. Welt 1964: 250—254

Die Bestimmung der Amylaseaktivität im Urin hat zur Erkennung der akut-entzündlichen Pankreaserkrankungen Bedeutung.

McGeachin und Hargan (1) schätzen, daß für die menschliche Amylase ein Klärungsfaktor in der Niere von 1—3 ml/Minute besteht. Bei einer Niereninsuffizienz ist die Fermentausscheidung stark verringert, damit kommt es zu einer Erhöhung der Fermente im Blut.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Amylaseausscheidung im Urin mit anderen Nierenfunktionsprüfungen verglichen.

Material und Methode: Der Stärkeabbau wurde an der Abnahme des Stärkegehaltes über die blaue Jod-Stärke-Additionsverbindung (Methode A) und mit dem Nachweis der neu entstandenen reduzierenden Substanzen (Methode B) kolorimetrisch gemessen. Die Methoden entsprechen den Vorschriften nach Heinkel (2).

Die eingesetzte Menge der Untersuchungsflüssigkeit wurde so variiert, daß stets ein Stärkeabbau zwischen 10 und 70% bestand. Die Aktivitätsbestimmungen erfolgten aus einem Fermentansatz und wurden in g% Stärkeabbau oder g% neu entstandener reduzierender Substanzen umgerechnet.

Bei 10 Patienten wurde die Wirkung einer Histamininjektion (0,5 mg subkutan) auf die Amylaseausscheidung im Harn während 3 aufeinanderfolgenden Tagen geprüft. Die Aktivitätsbestimmungen erfolgten nach Methode A und B.

Während einer Nierenfunktionsprüfung nach Volhard (Wasserversuch) wurde bei 8 Patienten die Amylaseaktivität nach Methode A und B, bei weiteren 10 Patienten nur nach Methode A in den einzelnen Harnportionen ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse haben wir hinsichtlich der Aktivitätsänderung graphisch verglichen. Zur Feststellung der Korrelation zwischen spezifischem Gewicht und Stärkeabbau errechneten wir einen Quotienten aus

$$\frac{\text{Dichtegrad der Aräometerskala nach Twaddell (3)}}{\text{Stärkeabbau in g\%}}$$

Die Amylaseclearancewerte wurden bei 39 Untersuchungen durch gleichzeitige Messung der Amylasekonzentration im Serum (P) und der Amylasekonzentration im Urin (U) unter Berücksichtigung der Harnmenge (Volumen) nach der Formel

$$\frac{U \cdot \text{Volumen} \cdot 1{,}73}{P \cdot \text{Zeit} \cdot \text{Körperoberfläche}} = \left(\frac{\text{ml}}{\text{min.}}\right)$$

berechnet. In typischer Weise wurden die Werte auf die Durchschnittskörperoberfläche 1,73 m² bezogen. Die Körperoberfläche des Untersuchten entnahmen wir einer Tabelle. 20mal lagen simultan die Werte für die Kreatininclearance in ml/min vor. Bei 5 Patienten war parallel zur Amylaseclearance die Inulin- und PAH-Clearance bestimmt worden. Die Methoden entsprechen den klassischen Verfahren (4, 5).

Ergebnisse:

1. Bei 10 Patienten fanden wir nach der Injektion von 0,5 mg Histamin die größte Amylaseausscheidung 2mal am Tag der Injektion, 5mal am 2. Tag und 3mal am 3. Tag. 6 Patienten hatten am 1. Tag das Minimum der Amylaseausscheidung und 4 am 3. Tag. Der Höchstwert

lag bei 36,5 g/die. Es war bei diesem Patienten eine Steigerung der Amylaseausscheidung am 3. Tag im Vergleich zum 1. Tag um 38% eingetreten. Bei einem Patienten war die Amylaseausscheidung am 2. Tag im Vergleich zum 1. Tag um 483% (von 5,4 auf 31,5 g) erhöht. Pathologisch erhöhte Werte wurden in keinem Fall erreicht.

Die Wirkung von 0,5 mg Histamin verursacht somit keine gesetzmäßige Veränderung der ausgeschiedenen Amylasemenge mit dem Harn. Unterschiede hinsichtlich der Methode A und B waren nicht zu erheben. Die Schwankungsbreite der während 3 Tagen ausgeschiedenen Amylasemengen entsprach der physiologischen Variabilität.

2. Vergleicht man die Amylasekonzentrationsänderungen in den einzelnen Versuchen nach Methode A und B, so ergab sich bei 6 Versuchen ein völlig paralleler Verlauf, bei 2 Patienten traten bei 2 Einzelwerten erhebliche Diskrepanzen auf. Die Werte der Methode B waren im Mittel um 66% niedriger als bei Methode A.

3. Bei 14 von 18 Nierenfunktionsprüfungen nach Volhard war eine deutliche Korrelation zwischen dem spezifischen Gewicht des Urins und der Amylasekonzentration im Harn vorhanden. Die Mittelwerte des Quotienten

$$\frac{\text{Dichtegrad der Aräometerskala nach Twaddell}}{\text{Stärkeabbau in g\%}}$$

schwankten zwischen 8,2 und 49,9.

Vergleicht man die klinischen Diagnosen mit den Mittelwerten und den mittleren quadratischen Streuungen, so hatte ein Patient (S. B.) den extrem hohen Mittelwert von 49,9 und eine mittlere quadratische Schwankungsbreite von $\sigma = 45{,}3$ (Tab. 1). Bei Nierenparenchymerkrankungen (Pat. M., M. L., G.) bestanden auffallend niedrige σ-Werte. Ein Patient mit Pyelonephritis (Pat. S.) hatte eine mittlere Abweichung, die dem Durchschnitt entsprach. Es ist zu diskutieren, ob die geringe mittlere Streuung durch eine eingeschränkte Nierenfunktion bedingt wurde.

Wir verglichen den Dichtegrad (nach Twaddell) des Frühurins mit dem Wert nach 24 Stunden bei Einschrän-

Tab. 1: Zusammenstellung der Mittelwerte und der mittleren Streuungen des Quotienten

Dichtegrad der Aräometerskala nach Twaddell
Stärkeabbau in g%.

Pat.	Mittelwert von Dichtegrad/g%	σ	Klinische Diagnose
F. L.	19,9	8,7	Enzephalitis nach eitriger Mastitis
M.	26,2	4,2	Schwangerschaftsnephropathie
M. L.	11,2	2,4	Defektheilung nach Nephritis, Magenschleimhautatrophie
S. B.	49,9	45,3	hypochrome Anämie
G.	14,8	2,8	Pyelonephritis
E. B.	9,9	8,0	ungeklärter Infekt
S.	25,2	9,8	Pyelonephritis
K.	13,8	8,8	labiler Hypertonus
G. H.	8,2	3,0	chronische Diarrhoe
S. H.	20,9	3,5	vegetative Dystonie
E. S.	27,7	12,3	labiler Hypertonus
R. G.	14,4	8,9	Hypertonie
L.	12,9	4,8	primäre biliäre Leberzirrhose
F. H.	21,7	4,0	vegetative Dystonie
U.	23,0	18,0	Gallenwegsinfekt
I. S.	16,5	6,4	vegetative Dystonie
L. S.	27,3	11,4	chronische Pankreatitis
H.	15,2	5,1	Hypertonus

kung der Flüssigkeitsaufnahme. Die Harnkonzentration stieg dabei durchschnittlich um 40,8% an, während der Stärkeabbau im Mittel um 74% höher lag. Nur 2mal ermittelten wir vor der Flüssigkeitsgabe den Höchstwert. Bei einem Mittelwert von 2,43 g% betrug der σ-Wert des Frühharns aller Untersuchten 1,5 g%. Das Minimum der Amylasekonzentration lag bei unseren Versuchen bei einer mittleren Aktivität von 0,23 g% mit einem σ von 0,17 g%.

In Abb. 1 sind die Einzelwerte der Amylasekonzentration und des spezifischen Gewichtes aufgetragen worden. Es resultierte eine Punktschar, in die mit Hilfe des gleitenden Durchschnitts eine Mittellinie gelegt werden konnte. Zwischen dem spezifischen Gewicht von 1001 und 1020 ergab sich für die Mittelwerte eine lineare Abhängigkeit zur Amylasekonzentration. Bei größeren Dichten (über 1020) muß eine Abweichung von der Geraden diskutiert werden.

Die gefundene Punktschar ließ sich durch 2 Linien begrenzen, die nur von 2 Meßwerten (= 1%) überschritten wurden. Die Linien entsprechen der zweifachen mittleren quadratischen Streuung der Plus- und Minusabweichung.

4. Vergleicht man die Amylasemengenausscheidung mit der Harnmenge, so bestand eine Korrelation während des ganzen Versuches bei 4 Patienten mit fehlender Wasserdiurese (Abb. 2a). In 14 Fällen nahm in den ersten 4 Stunden des Volhardschen Wasserversuchs die Amylaseausscheidung ab, während die Harnmenge anstieg (Abb. 2b). Nach 4 Stunden verlief die Amylasemenge praktisch parallel zur Harnmengenausscheidung. Nur in 2 Fällen fanden sich deutliche Diskrepanzen (Abb. 2c).

Die Abhängigkeit der Harnmenge von der ausgeschiedenen Amylasemenge ist aus Abb. 3 ersichtlich. Durch die Einzelwerte der ersten 8 Harnportionen der Nierenfunktionsprüfung nach Volhard ließ sich eine Mittellinie parallel zur Abszisse legen. Die übrigen Meßwerte ergaben Mittelwerte, durch die eine Gerade gelegt werden konnte, die auf eine Abhängigkeit der ausgeschiedenen Amylasemenge von der Harnmenge hinwies.

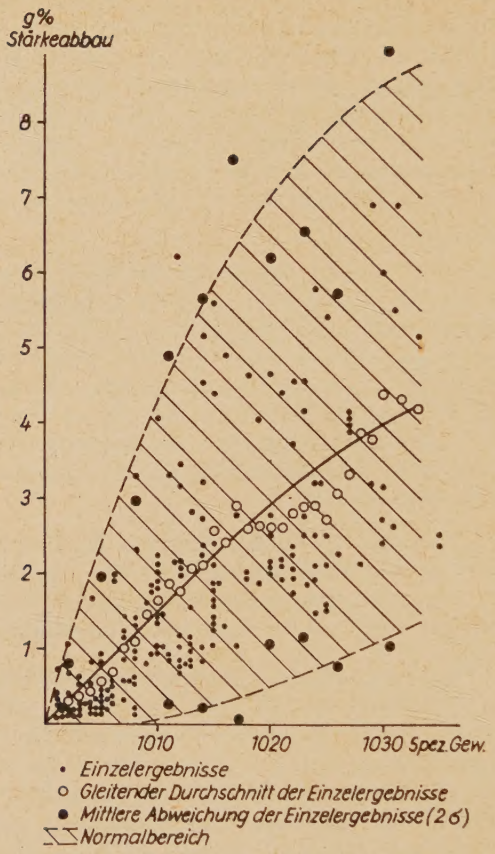

Abb. 1: Vergleich der Amylasekonzentration mit dem spezifischen Gewicht von Urinproben

5. Die Clearancewerte für Amylase schwankten bei 39 Patienten zwischen 0,69 und 13,5 ml/min. bei einem Mittelwert von 5,13 ml/min. Eine Abhängigkeit von der Serumkonzentration konnten wir nicht feststellen. Zwischen der Amylaseclearance und der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Amylasemenge konnte für die Mittelwerte eine lineare Abhängigkeit angenommen werden. Der errechnete Korrelationskoeffizient von r = 0,702 war

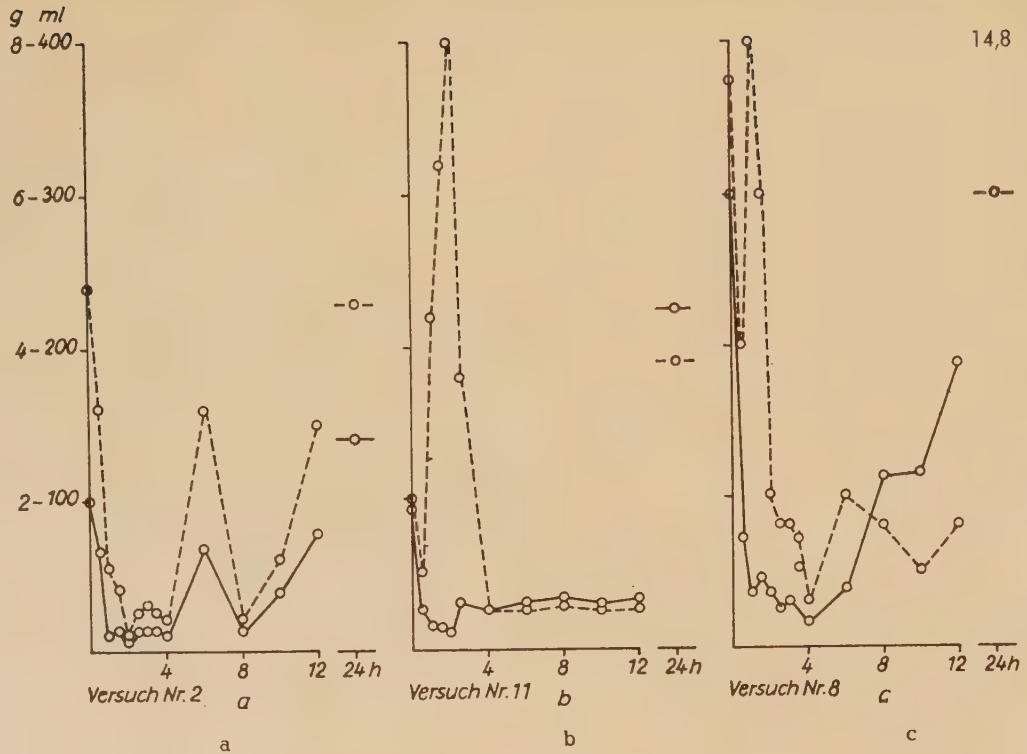

Abb. 2: Vergleich von Amylasemengenausscheidung und Harnmenge

a Pat. M.: Schwangerschaftsnephropathie. Eingeschränkte Nierenfunktion hinsichtlich der Wasserdiurese. —

b Pat. E. S.: Labiler Hypertonus. Normaler Wasserverbrauch nach Volhard. —

c Pat. K.; Labiler Hypertonus. Normaler Wasserversuch nach Volhard

o - - - - o Harnmenge in ml
o——o Stärkeabbau in g

größer als der Zufallshöchstwert (0,468), so daß die Abhängigkeit auch statistisch zu beweisen war [Koller (6)]. Bei Kreatininclearancewerten bis 85 ml/min. bestand für die Mittelwerte in halblogarithmischer Darstellung eine

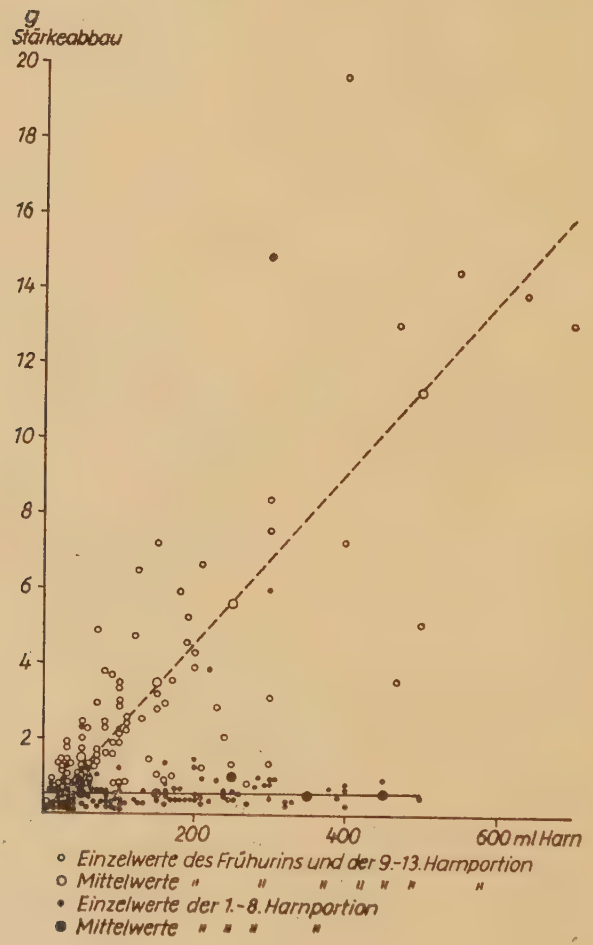

Abb. 3: Vergleich der Amylasemengen mit den Harnmengen der Urinproben während der Nierenfunktionsprüfung nach Volhard

lineare Abhängigkeit (Abb. 4). Die statistische Überprüfung zeigte jedoch, daß auch bei einer Transformation der Einzelwerte keine Korrelation zu beweisen war ($r = 0{,}228 < \text{Zufallshöchstwert } 0{,}634$).

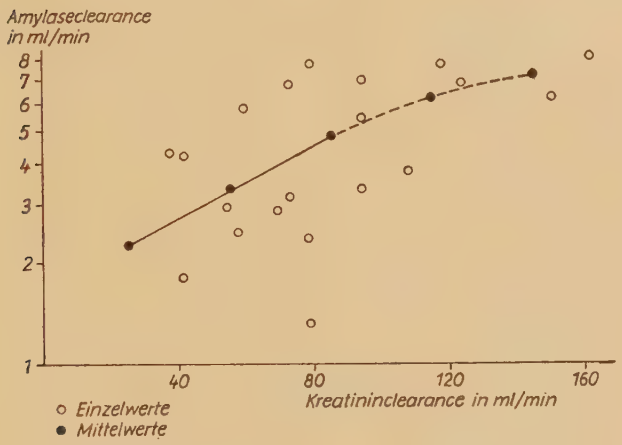

Abb. 4: Vergleich der Amylaseclearance mit der Kreatininclearance in halblogarithmischer Darstellung

Vergleicht man die Amylaseclearance mit der Inulinclearance, so war ebenfalls in halblogarithmischer Darstellung eine lineare Abhängigkeit zu diskutieren, die sich statistisch nicht beweisen ließ. 3 Einzelwerte mit niedriger Amylaseclearance und hoher Inulinclearance fügten sich nicht in den Streuungsbereich ein. Die Clearancewerte für Inulin schwankten zwischen 33,5 und 105 ml/min., für Amylase zwischen 1,3 und 13,5 ml/min. Vergleicht man hingegen die Clearancewerte für Paraaminohippursäure und Amylase, so muß eine direkte Korrelation angenommen werden (Abb. 5). Die Werte eines Patienten wichen deutlich ab. Eine Überprüfung unter Ausschluß der Werte dieses Patienten zeigte, daß für die übrigen 12 Bestimmungen eine lineare Abhängigkeit zu beweisen war ($r = 0{,}864$, Zufallshöchstwert = 0,781).

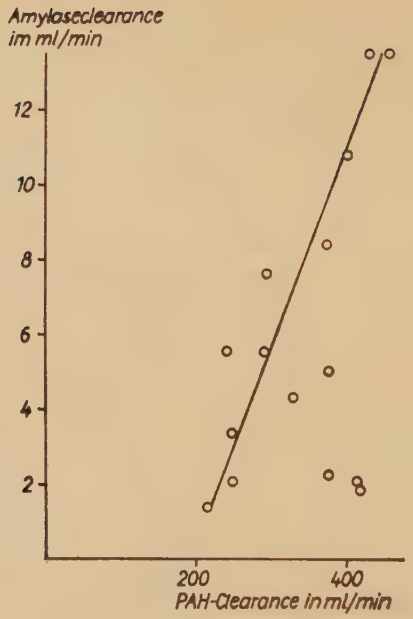

Abb. 5: Vergleich der Amylaseclearance mit der PAH-Clearance

Diskussion: Histamin verursacht eine seröse Entzündung, die auch am Pankreas nachzuweisen ist [Büchner, Letterer, Roulet (7)]. Gülzow (8) fand nach Histamininjektion eine starke Erhöhung der Serumamylase. Der Anstieg der Blutamylase müßte erwartungsgemäß zu einer vermehrten Fermentausscheidung mit dem Urin führen. Die Höchstwerte der Amylaseaktvität überschritten bei unseren Versuchen nicht den Normalbereich der Urinausscheidung (2σ-Grenze = 95% Wahrscheinlichkeit). Histamininjektionen, wie sie zur Magendiagnostik verwendet werden, provozieren somit keine Fermententgleisung, die bei Urinfermentbestimmungen zu diagnostischen Irrtümern führen könnten.

Aktivitätswerte der Amylase, durch Abnahme der Jod-Stärkefarbe gemessen (Methode A), ergeben durchschnittlich 66% höhere Werte als bei Messung der neu entstandenen reduzierenden Substanzen (Methode B). Das Verhältnis war aber in den einzelnen untersuchten Harnproben nicht konstant und zeigte keine Beziehung zu bestimmten Erkrankungen, so daß der Quotient aus Methode A/B diagnostisch ohne Bedeutung ist. Die Variabilität berechtigt die Wirkung eines Fermentkomplexes zur Stärkespaltung anzunehmen. Über ihre Natur hinsichtlich des α- und β-Amylasetyps lassen sich aus den vorgelegten Untersuchungen keine Aussagen machen. Phosphorylasen und Glukosidasen können auch fermentativ auf Stärkemoleküle einwirken [Heyns (9)]. Man wird für klinische Untersuchungen kolorimetrischer Harnamylasebestimmungen (Messung der Stärkemengen mittels der Jod-Stärkefarbe) den Vorzug geben, da die Fehlerbreite der Methode B größer ist und sie einen Mehraufwand an Arbeit erfordert.

Eine Abhängigkeit der Amylasekonzentration vom spezifischen Gewicht wurde von Heinkel und Lai (10) beschrieben. Diese Angaben konnten bei Berücksichtigung der 6-Stundenharnmenge sowie der Nachtharnportionen bestätigt werden. Es ließen sich Grenzwerte errechnen, die einen diagnostischen Bereich limitieren. Danach erhält ein niedriger Amylasewert — unter 1 g% bei einem spezifischen Gewicht über 1020 — diagnostische Bedeutung im Sinne der verminderten Fermentausscheidung mit dem Urin und wahrscheinlich einer damit gekoppelten verminderten Fermentabgabe in das Blut. Die Diagnose atrophische Pankreatitis bleibt aber spekulativ, bis der Beweis einer Korrelation zu histologisch kontrollierten Fällen erbracht ist. Eine Amy-

lasekonzentration über 1 g% bei einem spezifischen Gewicht von 1002 oder über 2 g% bei einem spezifischen Gewicht bis 1005 gibt den Hinweis auf eine Fermententgleisung. Eine subtile Beurteilung mit der Errechnung eines Quotienten

$$\frac{\text{Dichtegrad des Harns (Aräometerskala n. Twaddell)}}{\text{Stärkeabbau in g\%}}$$

bereichert aber die Pankreasdiagnostik noch nicht.

Aus den vorliegenden Ergebnissen sind die Schwankungen zu ersehen, wie sie durch Zufuhr einer größeren Flüssigkeitsmenge erzielt werden können. Dabei wurden die Extrembedingungen der Wasserdiurese und des ausgesprochen hochgestellten Harns berücksichtigt. Während der Wasserdiurese nach Teegabe sinkt die Amylaseausscheidung auf einen Wert, der durch die ausgeschiedene Harnmenge nicht beeinflußt wird. Wasserausscheidung und Amylasemenge verhalten sich in diesem Funktionszustand der Niere gegensinnig. Eine Parallelität von Harnmenge und Amylaseausscheidung besteht hingegen in der 2. Phase des Volhardschen Wasserversuchs und unter Berücksichtigung früherer Ergebnisse (Heinkel und Lai) auch für die physiologische Nierentätigkeit. Extrembedingungen, z. B. die Wasserdiurese, müssen bei der diagnostischen Verwertung von Bestimmungen berücksichtigt werden.

Die vorliegenden Untersuchungen geben einen Hinweis, welcher Funktionsanteil der Niere zur Amylaseausscheidung dominiert. Die semilogarithmische Abhängigkeit der Amylaseclearance von der Kreatinin- und Inulinclearance und die lineare Abhängigkeit zur PAH-Clearance legen die Vermutung nahe, daß dem Tubulussystem für die Amylase-

ausscheidung die größere Bedeutung zukommt. Nach unseren Untersuchungen muß mit einer größeren Variabilität der Amylaseclearance gerechnet werden (0,69—13,5 ml/min.). McGeachin und Hargan haben ihre Untersuchungen während der Wasserdiurese an Gesunden vorgenommen und einen engen Bereich von 1—3 ml/min. ermittelt. Die vorgelegten Ergebnisse sprechen gegen eine Verwertung der Amylaseclearance für die Pankreasdiagnostik, weil die Nierenfunktion im Vordergrund steht.

Zusammenfassung

1. Eine Injektion von 0,5 mg Histamin s. c. beeinflußt nicht die ausgeschiedene Amylasemenge.

2. Aktivitätsbestimmungen durch Nachweis des Stärkeabbaues (Jod-Stärkefarbe) ergeben durchschnittlich 66% höhere Aktivitätswerte als bei Messung der neu entstandenen reduzierenden Substanzen.

3. Amylasekonzentration und Harnkonzentration sind während eines Wasserversuchs nach Volhard voneinander abhängig.

4. Zwischen der Amylasemengenausscheidung und der Harnmenge besteht bei normaler Nierenfunktion nur eine Korrelation in der Konzentrationsphase des Volhardschen Wasserversuchs. Während der Wasserdiurese wird eine praktisch gleichbleibende Amylasemenge pro Zeit ausgeschieden.

5. Amylaseclearance und Kreatinin- bzw. Inulinclearance sind ohne Korrelation.

6. Zwischen Amylaseclearance und PAH-Clearance besteht wahrscheinlich eine lineare Abhängigkeit, so daß die Tubulusfunktion zur Amylaseausscheidung die größere Bedeutung hat.

Literatur

(1) McGeachin, R. L., and L. A. Hargan: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **95:** 341 (1957). — (2) Heinkel, K., in N. Henning: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, 2. Aufl., München 1960. — (3) Wissenschaftl. Tabellen; J. R. Geigy A. G., Basel, 105, 242, Ausgabe 1955. — (4) Popper, H., E. Mandel und F. Meyer: Biochem. Zschr. **291:** 354 (1937). — (5) Frank, H., und F. Scheiffarth: Klin. Wschr. **34:** 914 (1956). — (6) Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen; Darmstadt 1953. — (7) Büchner, F., E. Letterer und F. Roulet: Hdb. der allgem. Pathologie; 3. Bd., 2. Teil; Berlin 1960. — (8) Gülzow, M.: Zschr. klin. Med. **138:** 91 (1940). — (9) Heyns, K.: Die neueren Ergebnisse der Stärkeforschung; Braunschweig 1949. — (10) Heinkel, K., und W. Lai: Ärztl. Lab. **2:** 82, 121 (1956).

Copyright by F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

L e b e n s l a u f

Ich, Leonie Muschtaki, wurde am 15.November 1939 als Tochter des Heilpraktikers Herbert Friedrich und seiner Ehefrau Leonie, geb. Oehley, in Dortmund geboren. Vom Jahre 1945 bis 1949 besuchte ich die Volksschule und von 1949 bis 1958 die Oberrealschule in Memmingen. Im Wintersemester 1958/59 begann ich das Medizinstudium in München. Das Sommersemester 1960 und Wintersemester 1960/61 studierte ich an der Universität Erlangen und bestand am 1.März 1961 die ärztliche Vorprüfung mit "sehr gut". Im Sommersemester 1961 war ich an der Universität in München immatrikuliert. Seit dem Wintersemester 1961/62 studiere ich wieder an der Universität in Erlangen. Am 23.9.64 habe ich die ärztliche Prüfung mit "sehr gut" bestanden.

Am 17.August 1962 heiratete ich den Medizinstudenten Mustafa Muschtaki.